

博士論文審査報告書

論文題目

僧帽弁疾患に対する外科的治療支援を目的とした
血液循環シミュレータの開発研究

Development of a mechanical circulatory system
for mitral valvuloplasty support

申請者

氏名

有田 誠

Makoto ARITA

専攻・研究指導
(課程内のみ)

2005 年 2 月

弁膜症は、血液の流れを一定方向に維持しかつ逆流を抑止するための心臓弁が弁としての機能を失う疾病であり、罹病した患者は心不全の症状を伴う場合もあることからその根治治療は近年ますます重要性を帯びている。本論文では、弁膜症の中でも左心房と左心室の間に位置する僧帽弁にみられる僧帽弁閉鎖不全症を取り上げ、(1)僧帽弁疾患を再現し得る機械的な循環モデルを構築し、(2)その外科的治療の有効性を客観的に把握すること、を医用機械工学的に論じるものである。僧帽弁閉鎖不全に対する外科的治療の一つである僧帽弁形成術は 1999 年度の実績で 1,094 例と第一選択手技として積極的に施行されている。しかし、その際に使用される医療用具（この場合は人工弁輪）の特性や手術手技の有効性を十分に理解した上で外科医が手術を実施しているかについては不明な点が多いといえる。一般に、動物実験や臨床研究における僧帽弁形成術の評価は、患者間における心機能や血行動態などの差が交絡因子として存在することから、人工弁輪の特性比較や様々な手技の効果の把握においてもばらつきが生じてしまい、研究者らが評価対象（あるいは目標）とするポイントが不明瞭となる問題点がある。本研究では血行動態を一定に保つことや僧帽弁の構造などを任意に変更することを可能とする循環シミュレータの開発を行い、そのモデルを用いた試験を実施することで、交絡因子の影響を排除した上で評価対象の特徴を見出すことを目指している。つまり、モデリングの利点は、(1)試験環境を容易にかつ任意に設定可能、(2)同一環境下での医療用具の特性比較や手術手技の比較が可能な点にあり、モデルの観点から各々の特徴を定量的に論じることができる。これら利点を勘案すると、その基盤となるモデルの構築は最重要項目であることから、本研究の主要目的は左心系の循環の中でも特に僧帽弁位に主眼を置いたシミュレータを開発し、健常のモデルや患者の僧帽弁閉鎖不全といった病態モデルを再現することとしている。次に、その適用例として僧帽弁形成術に使用される人工弁輪の特性評価および、人工弁輪を使用しない僧帽弁形成術の治療効果の把握を副次的目的として設定することで僧帽弁疾患に対する外科的治療支援が可能かを検討している。つまり、工学的見地から定量的な結果や知見を得ることで、様々な影響因子に左右されない普遍的な情報を外科医に提示し、自身の経験に基づいて実施していた治療方針の決定に対して科学的根拠を付与することを本研究の最終目標として、論文では論じている。

本論文は以下に示すように 6 章から構成されている。

第 1 章では序論として、本研究の目的、および研究の位置付けについて医療、患者、社会的観点からまとめ、循環シミュレータ開発の必要性について述べている。さらに、本研究を進めていく上での基本的な了解事項として、僧帽弁の基本的構造、僧帽弁閉鎖不全症、およびその治療について整理し概説している。

第 2 章では、人工弁輪を用いた僧帽弁形成術に着目し、動的な環境では取得が困難な人工弁輪に作用する負荷の観点から人工弁輪の特性把握について述べてい

る。人工弁輪に作用する負荷は臨床あるいは動物実験では取得が困難であり、様々な材料特性や形状を有する人工弁輪の性能評価の指標として注目したことは著者のオリジナルな点である。本章においてはまず静的環境下にて、負荷の計測機構を有する評価試験装置を収縮期、および拡張期に分けて開発し、芯材がチタンである Carpentier-Edwards Classic ring(以下 Rigid Ring)およびシリコンを芯材とする Duran Flexible ring(以下 Flexible Ring)を対象として人工弁輪の性能比較を行っている。その結果、弁が開放する心拡張期の過程や、弁が閉鎖する心収縮期の過程において、Rigid Ring と Flexible Ring では負荷分布の傾向が両人工弁輪で異なることを明らかにしている。収縮期、拡張期各々における簡易な評価試験装置の開発により、視覚的にかつ理解し易い形で人工弁輪の特徴を提示することを可能とし、臨床では得られない全く新しい知見を取得している。また、本邦で未承認の人工弁輪(デュラン・フレキシブル・パーシャルリング)と既承認品との機能的同等性を示すことで、多大な費用と時間を要する臨床試験を実施することなく厚生労働省の承認を得られた(2003年10月6日承認)という実績は本研究の大きな成果であり、高く評価される。

第3章では生体内環境を模擬した拍動流下での人工弁輪の評価を実施する前段階として、僧帽弁閉鎖不全を再現する循環シミュレータの開発について述べている。人工弁輪評価だけに留まらず、僧帽弁形成術といった手技の有効性評価を包括的に展開していくには、体内の動的環境を模擬した血液循環系モデルの開発、特に僧帽弁閉鎖不全といった病態モデルの再現可能なシミュレータ開発が不可欠となっている。本章において開発した循環シミュレータには、弁輪、弁尖、腱索、乳頭筋の連続性を保持した状態で採取したブタの僧帽弁が組み込まれている。この僧帽弁の構成要素である弁輪や乳頭筋の空間的な位置関係を、基準となる健常時から変化させることで逆流の増大が認められ、虚血性僧帽弁閉鎖不全モデルをシミュレータ上にて実現している。また、モデル試験により得られた結果を数量化理論Ⅰ類による統計的数学モデルを構築し解析することで、弁輪拡大や乳頭筋位置異常といった各々のパラメータが虚血性僧帽弁閉鎖不全における逆流発生の決定因子である可能性を示している。この統計的手法を用いたモデル解析は全く新しい方法論であり、得られた知見は虚血性僧帽弁閉鎖不全の機序を検討した様々な臨床研究や動物実験結果を工学的に支持するものであった。これにより、動物では作製が困難な患者の僧帽弁閉鎖不全モデルの実現とその妥当性を示唆する結論が得られている。

第4章では、第3章にて開発した循環シミュレータ上で再現した虚血性僧帽弁閉鎖不全モデルに人工弁輪を縫着し、人工弁輪の特性評価および人工弁輪を用いた僧帽弁形成術の効果について検討している。4種類の人工弁輪を対象として試験を実施し、僧帽弁形成術の主目的である“心収縮期における逆流の軽減”について評価した結果、“弁輪の縫縮効果”により逆流の軽減が観察され、人工弁輪を

用いた僧帽弁形成術の治療効果を確認している．また心周期における人工弁輪により囲まれた面積の変化についても検討項目として設定し，チタンを芯材とする人工弁輪では面積変化は認められなかった一方で，シリコンを芯材とする人工弁輪では著明に変化するといった結果が認められ，臨床報告と類似した結果が得られている．

第5章では第3章で開発した循環シミュレータを用い，人工弁輪の特性評価だけではなく，シミュレータの応用例として人工弁輪を用いない僧帽弁形成術の有効性の把握に貢献できるかを検討することを目的に評価を実施している．僧帽弁閉鎖不全を再現した病態モデルに対し，人工腱索再建術および“Edge to Edge” technique といった2種類の僧帽弁形成術を施行し各々の効果を検討したところ，両弁形成術ともに逸脱部位の改善および十分な弁の閉鎖が観察され，逆流の軽減が認められている．各々の手術手技の有効性を把握することが可能であり，同時に他の手術手技の効果判定にも本シミュレータを応用できる可能性を示している．また，医師の技術向上を図るためのツールや，動物や患者に代替するシステムとしての可能性も本シミュレータは有していると述べられている，

第6章では以上の研究成果をまとめ，病態モデルの再現だけでなく，医療用具の性能評価や弁形成術の有効性評価などにも適用できる汎用性の高い高機能なシミュレータが開発できたと結論付けている．

以上要するに，本論文は，左心系血液循環の中でも特に僧帽弁位の工学的モデル開発研究と，その医工学的応用についてまとめられたものであり，その内容は生体系を対象としたバイオエンジニアリング領域だけでなく医療用具を開発する機器産業の発展に大きく貢献するものである．さらにシミュレータを医師や医学生の技術支援システムとして捉えることで，医学教育の現場にも展開可能な点は医療全体の質の向上にも寄与するところ大である．本研究の工学的見地から得られた定量的な結果や知見は，臨床医が自身の経験に基づいて実施していた治療方針の決定に対して科学的根拠を付与するものであり，医療行為の質の向上や治療戦略の意思決定に大きく貢献できるものとして価値ある集積であると判断される．

よって，学位申請者の有田誠氏は，博士（工学）の学位を得る資格があると認める．

2005 年 1 月

審査委員

（主査）早稲田大学教授	工学博士（早稲田大学）	梅津光生
	医学博士（東京女子医大）	
早稲田大学教授	工学博士（早稲田大学）	内山明彦
早稲田大学教授	理学博士（早稲田大学）	並木秀男
早稲田大学教授	博士（工学）（早稲田大学）	藤江正克